Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

LEBENSERWARTUNG BEI MORBUS CROHN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ulf Albrecht Riker
aus Ludwigsburg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0021

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

LEBENSERWARTUNG BEI MORBUS CROHN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ulf Albrecht Riker
aus Ludwigsburg

1980

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
Berichterstatter:	Professor Dr. H. Malchow
	(Professor Dr. W. Dölle)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meiner Mutter in treuer Erinnerung und Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		1
TEIL A:	ZUSAMMENFASSUNG UND ÜBERBLICK ÜBER VERÖFFENTLICHUNGEN, DIE FÜR DIE THEMENSTELLUNG WICHTIG SIND	4
	Klinisches Material und Methodik in den vorliegenden Arbeiten	4
	Inzidenz	5
	Prävalenz	7
	Mortalität, Letalität, Lebenserwartung	7
	Vorbemerkung	7
	Letalität und Alter des Patienten	8
	Letalität und Geschlecht des Patienten	9
	Letalität und Schwere des ersten Schubes	10
	Letalität und Lokalisation des Prozesses	10
	Karzinome bei Morbus Crohn	12
	Lebenserwartung bei konservativer Therapie	13
	Lebenserwartung bei chirurgischer Therapie	15
TEIL B:	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	19
	Fragestellung	19
	Methode der Datenerhebung und Datenaufbereitung	20

Seite

Logrank-Test und Analyse nach den Sterbetafeln 22

Ergebnisse 24

Patientenzahl 25

Sicherung der Diagnose 26

Alter der Patienten 27

Lokalisation 27

Anzahl der Fisteln 30

Qualität der konservativen Behandlung 30

Aktivitätsindex 32

Logrank-Test 34

Analyse nach den Sterbetafeln 34

Anhang: Muster des zur Datenerhebung verwendeten Fragebogens 36

TEIL C: DISKUSSION 37

ZUSAMMENFASSUNG 41

LITERATURVERZEICHNIS 42

EINLEITUNG

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine Darmerkrankung, die ihre Bedeutung nicht zuletzt in der Tatsache hat, daß sie vor ca. 40 Jahren noch praktisch unbekannt war und seitdem ständig an Häufigkeit zunimmt. Dies mag zum Teil dadurch begründet sein, daß anfangs diese Erkrankung nicht als eigene Krankheitseinheit in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen wurde. Nachdem nun aber heute das Wesen der Krankheit recht gut bekannt und die Möglichkeit gezielter Diagnostik gegeben ist, stellt man fest, daß die Diagnose häufiger ist, als zunächst erwartet. Dabei ist bemerkenswert, daß vor allem die Colitis ulcerosa, die differentialdiagnostisch wohl wichtigste Krankheit, im gleichen Beobachtungszeitraum nur unwesentlich zugenommen hat. Man kann also wohl davon ausgehen, daß die zunehmend häufigere Diagnose M. Crohn nicht etwa eine Modediagnose aufgrund besonderen Interesses an dieser Krankheit darstellt und auch nicht auf Kosten anderer Diagnosen zugenommen hat.

Die wachsende Sicherheit, mit der die Diagnose gestellt werden kann, beruht vor dem Hintergrund gesicherter Kenntnisse über das Wesen der Krankheit vor allem auf den anamnestischen Angaben der Patienten und den klinischen Befunden:

- Bauchschmerzen, oft in Zusammenhang mit Stuhlgang
- Häufige Durchfälle
- Nächtliche Stuhlentleerungen
- Analfisteln oder -fissuren
- Druckschmerzhaftigkeit befallener Darmabschnitte
- Tastbare tumoröse Resistenzen.

In manchen Fällen wird das klinische Bild ergänzt durch systemische Zeichen und unspezifische Symptome:

Iritis, Uveitis	Erythema nodosum
Arthritis	Pyodermien
Sakroiliitis	Fieber
Aphthen	Gewichtsverlust

Die Diagnosesicherung gelingt dann in den allermeisten Fällen radiologisch, endoskopisch und histologisch, wobei folgende Zeichen beobachtet werden:

Wandverdicktung (ödematös, entzündlich)
Ulzerationen
Kopfsteinpflasterrelief
Fisteln
skip lesions (sementärer Befall mit Freilassen gesunder Zwischenareale)

Ein weiteres wichtiges Charakteristikum der Erkrankung zeigt sich im phasenförmigen Verlauf mit teilweise akuten Exazerbationen und Remissionen unterschiedlicher Dauer. Dies bedeutet nach heutigem Wissen, daß jeder Patient unabhängig von der jeweiligen Therapieform auch bei Fehlen von Symptomen latent krank ist beziehungsweise die Erkrankung jederzeit mit einem neuen Schub durchbrechen kann.

Im Bemühen um eine objektive Verlaufsbeobachtung ist eine wichtige Maßnahme die Berechnung eines Aktivitätsindex nach Best et.al. (3). Es läßt sich damit vor allem in einfacher Weise die Schwere der Situation abschätzen.

1) Stuhlfrequenz/Woche	... x 2	=
2) Bauchschmerzen/Woche	... x 5	=
3) Allgemeinbefinden/Woche	... x 7	=
4) Systemische Zeichen: Gelenkschmerzen - Schleimhautzeichen - Hautzeichen - Augenentzündung - Anale Läsionen - Fisteln - Fieber über 37,5 rektal	jedes x 20	=
5) Durchfallbehandlung	ja x 30	=
6) Resistenz	ja x 30	=

7) Hämotokrit Frauen: 42 minus HK

Männer: 47 minus HK ... x 6 =

8) $1 - \frac{\text{Gewicht}}{\text{Standardgewicht}}$ ... x 100 =

Summe =

Ist nun bei einem Patienten die Diagnose gestellt, taucht in Anbetracht der obengenannten, teilweise schweren Befunde die Frage nach der Prognose beziehungsweise der Lebenserwartung auf. Grundsätzlich ist nochmals festzustellen, daß es sich beim M. Crohn um eine chronische und mit den heute zur Verfügung stehenden Therapeutischen Möglichkeiten unheilbare Erkrankung handelt. In diesem Rahmen sind sowohl schwerste Verläufe, unter Umständen mit Tod durch Krankheitsfolgen oder Therapiekomplikationen, als auch gutartige Verläufe mit relativ geringer Einschränkung der physischen, psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit möglich.

Im Folgenden soll anhand des Patientengutes der Universitätskliniken Tübingen eine statistische Aussage zur Lebenserwartung gemacht werden.

TEIL A : ZUSAMMENFASSUNG UND ÜBERBLICK ÜBER VERÖFFENTLICHUNGEN, DIE FÜR DIE GEGEBENE THEMENSTELLUNG WICHTIG SIND

Klinisches Material und Methodik in den vorliegenden Arbeiten

Die Arbeiten, die Angaben zu Inzidenz, Prävalenz, Verlauf und Mortalität der Enterocolitis regionalis Crohn enthalten, umfassen Patientenzahlen von 19 (25) bis 615 (11). Die meisten Studien stammen aus England und Skandinavien. Ob damit eine geographisch unterschiedliche Verteilung angedeutet ist, wird diskutiert. Fast ausnahmslos waren die Arbeiten retrospektiv, was aber bedeutet, daß immer die Gefahr bestand, aus älteren Krankengeschichten Daten aufzunehmen, die infolge diagnostischer Unsicherheiten die statistische Aussage verfälschen konnten. Es ergab sich also für die Autoren die Notwendigkeit, feste Kriterien zugrunde zu legen, die erfüllt sein mußten, wenn ein Patient in die Studie aufgenommen werden sollte. Folgende Kriterien dienten der Diagnosesicherung:

a) "typische" röntgenologische Veränderungen
b) "typische" Veränderungen in der endoskopisch gewonnenen Biopsie
c) makroskopischer Befund bei Laparotomie
d) "typischer" Verlauf in Verbindung mit negativem bakteriologischem Befund und typischen Röntgenzeichen
e) Autopsie in wenigen Fällen.

Im größten Teil der Fälle waren mehr als zwei Kriterien erfüllt. Von den derart diagnostizierten Patienten wurden noch solche Patienten ausgeschlossen, bei denen der Verlauf eine akute Ileitis ergab (9). In einigen Fällen mußte die Diagnose in Frage gestellt werden, weil die

Nachkontrollen des bioptischen Materials die Erstdiagnose nicht sicher bestätigen konnten.

Inzidenz

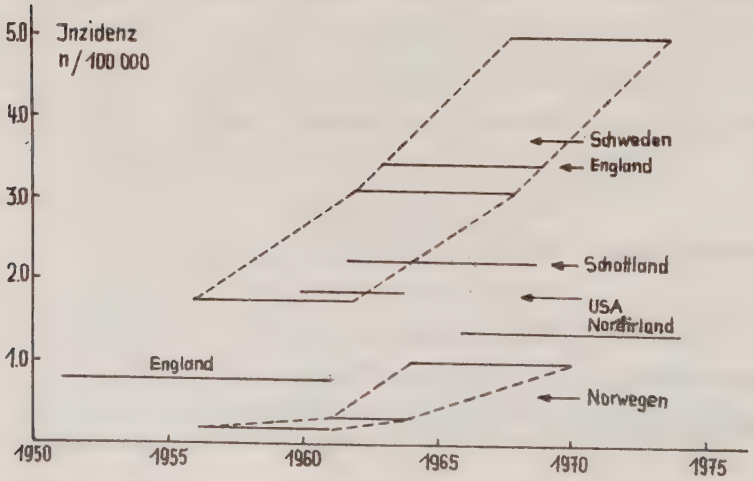
Übereinstimmend geht aus allen Studien hervor, daß der M. Crohn an Häufigkeit zunimmt. Dabei liegen die Angaben zwischen 0,2/100 000 (19) und 5/100 000 (2) pro Jahr (siehe Tabelle 1). Die Zunahme der Inzidenz der in Tabelle 1 aufgeführten Arbeiten wird in Abbildung 1 dargestellt. Graphisch hervorgehoben sind darin zur Verdeutlichung die Entwicklungen in Schweden und Norwegen.

Land	Stadt	Zeitraum	Autoren	Inzidenz
USA	Baltimore	1960 - 63	Monk et al. (1969)	1.8
England	Oxford	1951 - 60	Evans + Archeson (1965)	0.8
	Leeds	1963 - 68	de Dombal (1971)	3.4
	Gloucester	1966 - 70	Tresadern et al. (1973)	1.5
Norwegen	Oslo	1956 - 60	Gyone + Myren (1963)	0.23
		1961 - 63	Myren (1965)	0.31
		1964 - 69	Myren (1971)	1.05
Schweden	Uppsala	1956 - 61	Krause (1971)	1.7
		1962 - 67	Norlen et al. (1970)	3.1
		1968 - 73	Bergmann (1975)	5.0
Schottland	Aberdeen	1962 - 68	Kyle (1971)	2.2
Nordirland	Belfast	1966 - 73	Humphreys (1975)	1.3

Übereinstimmung herrscht noch in zwei weiteren Punkten:

> Es zeigt sich ein Inzidenzgipfel in der Altersgruppe 15 - 24 (- 29) Jahre.
> Die Zunahme der Neuerkrankungen geht zu Lasten dieser Altersgruppe.

Ein zweiter Häufigkeitsgipfel wird von verschiedenen Autoren im 6. und 7. Lebensjahrzehnt gesehen (2, 14). Diese Beobachtung wird von anderen Autoren nicht bestätigt (4). Einen Wechsel zwischen den möglichen alternativen Diagnosen Colitis ulcerosa und M. Crohn als Ursache für die Inzidenzzunahme, halten Bergmann und Krause (2) für nicht ursächlich, da die Häufigkeit der Diagnose Colitis ulcerosa im gleichen Zeitraum konstant blieb. Zur Diskussion steht, ob lediglich die gesteigerte Aufmerksamkeit für diese Krankheit zu ihrer häufigeren Diagnostizierung beiträgt. Sehr wahrscheinlich ist aber anzunehmen, daß der Zunahme der Inzidenz eine reale Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zugrunde liegt.



Ergänzend gibt Humphreys (14) eine signifikant höhere Inzidenz in Städten gegenüber ländlichen Gebieten an. Miller et.al. (18) sehen eine abnehmende Erkrankungshäufigkeit von Nord- nach Südeuropa. Beide Feststellungen werden in anderen Arbeiten weder bestätigt noch widerlegt.

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz machen nur wenige Autoren (siehe Tabelle 2). Auch hier zeigt sich eine ansteigende Tendenz.

Land	Autoren	Zeit	Prävalenz
Schweden	Bergmann et al.	31. Dez. 67	27/100 000
		31. Dez. 73	50/ "
	Brahme et al.	31. Dez. 65	21/ "
		31. Dez. 73	75/ "
England	de Dombal	1968	25/ "

Mortalität, Letalität, Lebenserwartung

Vorbemerkung

Eine kurze begriffliche Klärung erscheint dadurch notwenig, daß dem Wort "mortality" im angloamerikanischen Schrifttum im deutschen Sprachgebrauch zwei Begriffe gegenüberstehen, nämlich "Mortalität" und "Letalität". Pschyrembel definiert:

Mortalität = Sterblichkeit = Verhältnis der Zahl der Todesfälle zur Zahl der Gesamtbevölkerung in einem bestimmten Zeitraum.

Letalität = Tödlichkeit = Verhältnis der Zahl der Todesfälle zur Zahl der an einer bestimmten Krankheit Erkrankten.

Legt man diese Definition zugrunde, so ergibt sich, daß alle Autoren des angloamerikanischen Schrifttums unter "mortality" Letalität verstehen, obwohl "mortality" auch Mortalität bedeuten kann.
Es soll im Folgenden der Einfluß bestimmter Kriterien und Möglichkeiten der Therapie auf die Letalität zusammengefaßt werden.

Letalität und Alter des Patienten

Bei einem Beginn der Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr gibt Mendeloff (17) eine durchschnittliche Letalität von 4 - 10 % an. Diese Angabe trifft für einen großen Teil der Patienten zu, da ja, wie die Inzidenzkurven zeigen, sich viele Fälle der Erkrankung erstmals im 2.-3. Lebensjahrzehnt manifestieren. Die Angabe bezieht sich als Durchschnittswert dabei auf all jene Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihrer Krankheit chirurgisch behandelt werden mußten, was wiederum für einen großen Teil der Patienten die Regel ist.
Differenzierter gehen de Dombal et.al. (9) auf den Altersfaktor ein. Ein Zusammenhang wird hergestellt zwischen der Letalität im ersten akuten Schub der Krankheit und dem Alter des Patienten zu diesem Zeitpunkt. Es zeigt sich, daß das Letalitätsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt (siehe Tabelle 3).

Alter (1.Schub)	< 20 J.	20-39 J.	40-59 J.	60 J. <
Letalität	—	1.9 %	5.3 %	14.8 %

Dabei scheint das Tempo des Auftretens der Symptome keinen signifikanten Unterschied in der Prognose zu bedeuten. Verantwortlich für das steigende Letalitätsrisiko ist vielmehr das allgemeine Operationsrisiko, das mit der Zahl der Eingriffe und dem zunehmenden Lebensalter ansteigt.
Demgegenüber messen Truelove et.al. (26) aufgrund einer Beobachtung in den Jahren 1938-70 an 221 Patienten dem Einfluß des Lebensalters nur eine geringe Bedeutung bei.

Letalität und Geschlecht des Patienten

Im Gegensatz zur Frage der Bedeutung des Lebensalters stimmen Truelove (26) und de Dombal (9) in der Beobachtung überein, daß das Geschlecht einen Einfluß auf die Prognose hat. Truelove findet bei Frauen in einem fünfjährigen Beobachtungszeitraum eine Letalität von 8,3 % gegenüber 3,7 %, die zu erwarten gewesen wären (Diff.: 4,6 %). Demgegenüber beträgt diese Differenz bei Männern nur 0,6 %. de Dombal gibt an, daß bei Frauen die Letalität im ersten Schub signifikant höher ist als bei Männern und daß darüber hinaus ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Invalidität bei Frauen häufiger vorkommt.
Als speziellen Aspekt bei der Frau stellen Fielding et.al. (12) Schwangerschaft und Geburt heraus. Demnach können sich im Verlauf der Gravidität die Krankheitssymptome bessern, während dann nach der Geburt wieder eine Symptomverschlechterung eintritt, und zwar in 20-25 % der Fälle. Dies wird auf den postpartalen Abfall der während der Gravidität erhöhten endogenen Steroidproduktion zurückgeführt. Trotzdem konnte aber kein negativer Einfluß auf die Lebenserwartung festgestellt werden.

Letalität und Schwere des ersten Schubes

In Anlehnung an eine Klassifikation, die Truelove und Witts (1955) zur Beurteilung des Schweregrades bei der Colitis ulcerosa entwarfen, legten auch de Dombal et.al. (9) Kriterien zur entsprechenden Beurteilung bei M.Crohn fest. Dabei gingen lokale (Stuhlentleerungen pro Tag, Schmerzen, Blutungen aus dem Rektum) und systemische Faktoren (Puls, Temperatur, Hämoglobin, Gewichtsabnahme) ein. Mit diesem System wurden die Krankheitsverläufe in die Gruppen "mild", "mäßig" und "schwer" eingeteilt. Es ergaben sich entsprechend unterschiedliche Letalitätsraten im ersten Krankheitsschub (siehe Tabelle 4).

milder Verlauf	keine Todesfälle
mäßiger Verlauf	Letalität 1.2 %
schwerer Verlauf	Letalität ohne OP 8.8 %
	mit OP 10.5 %

Dabei mußten ca. 60 % der Patienten aus diesen drei Gruppen im ersten Schub operativ versorgt werden, die Operationsletalität lag dabei bei 5 %.

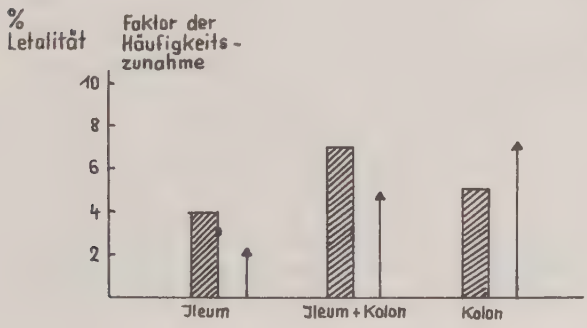
Letalität und Lokalisation des Prozesses

Miller et.al. (18) vergleichen zwei 5-Jahresperioden ihrer Beobachtung (1958-62 und 1968-72) und stellen dabei für die verschiedenen Lokalisationen der Krankheit unterschiedliche Zunahmen in der Häufigkeit der Diagnosen fest. So zeigt die isolierte Erkrankung des Dünndarms eine 2,2-fache Zunahme, der kombinierte Befall von Dünn- und

Dickdarm einen 4,9-fachen Anstieg und die isolierte Erkrankung des Kolons sogar eine Zunahme um den Faktor 7,6. Es ergibt sich daraus auch die Bedeutung einer differenzierten Betrachtung der Letalität bezüglich dieser verschiedenen Lokalisationen. Dies wird noch unterstrichen durch die Feststellung einiger Autoren, daß Patienten mit M. Crohn ein höheres Risiko der Karzinomentstehung zeigen, was noch eine zusätzliche negative Belastung der Lebenserwartung mit sich bringen kann. Farmer et.al. (11) geben folgende Letalitätsquoten an (siehe Tabelle 5):

Befall von Jleum	Letalität 4 %
Jleum + Kolon	7 %
Kolon	5 %

Das Risiko, das die Lebenserwartung negativ beeinflußt, setzt sich also aus der unterschiedlichen Letalität bei Befall der schiedenen Darmabschnitte und der unterschiedlichen Zunahme der Erkrankung in diesen Abschnitten in den vergangenen Jahren zusammen. Abbildung 2 zeigt die erste Komponente in Form der schraffierten Säulen, die zweite durch senkrechte Pfeile.



Karzinome bei M. Crohn

So bedeutungsvoll die Frage eines möglichen Zusammenhanges im Einzelfall für den Patienten ist, so wenig Sicherheit besteht in diesem Punkt nach wie vor. Kim (16) geht davon aus, daß in der Literatur gesichert nur 28 Dünndarm- und 25 Dickdarmkarzinome bei M. Crohn dokumentiert sind. Er führt dafür drei mögliche Gründe an:

1) Da der M. Crohn noch nicht allzu lange als eigenständiges Krankheitsbild bekannt sei und die Entstehung noch der ursächlichen Klärung bedürfe, bestehe die Möglichkeit, daß maligne Entartungen als mit der Krankheit direkt in Zusammenhang stehend sich noch gar nicht manifestiert haben können.

2) Die häufige Notwendigkeit früher chirurgischer Eingriffe mache es möglich, eventuell vorhandene Entartungen, sozusagen in statu nascendi, zu eliminieren.

3) Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa beginne der M. Crohn in der Submukosa, während Karzinome in der Mukosa entstünden. Dieser unterschiedliche histologische Entstehungsort sei möglicherweise der Grund dafür, daß die Grundkrankheit keinen so großen Einfluß auf die Entartungsmöglichkeit der Schleimhäute habe.

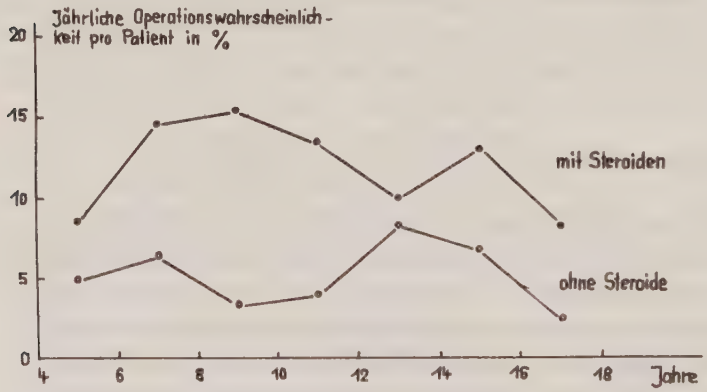
Während Farmer et.al. (11) an 615 Patienten keinen Hinweis auf eine Bedeutung des M. Crohn zur Karzinomentstehung sehen, geben Weedon et.al. (28) und Fahrländer (10) eine signifikante, bis zu 20-fach höhere Häufigkeit von Karzinomen an, und zwar hauptsächlich bei Kolonbefall mit der Entstehung von Kolonkarzinomen. Perret et.al. (20) nennen eine Häufigkeit von 3,7 %, Atwell et.al. (1) 4,8 % Kolonkarzinome. Als conditio sine qua non nennt Greenstein (13) eine lange Krankheitsdauer, in der die Schleimhaut ge-

nügend Zeit hat, karzinogene Reize aufzunehmen, zu entarten und schließlich ein histologisch oder klinisch erkennbares Karzinom entstehen zu lassen. Dabei ist noch unklar, welcher Art die Einflüsse der Grundkrankheit genau sind, die zur Entartung führen mögen. Die Lebenserwartung hängt bei manifesten Karzinomen dann zu einem wesentlichen Teil von der Qualität der kurativen oder palliativen Karzinombehandlung ab. Dabei liegen noch keine Arbeiten über den möglichen negativen Einfluß einer konservativen, antiphlogistischen oder immunsuppressiven Therapie vor.

Lebenserwartung bei konservativer Therapie

Die konservative Therapie umfaßt drei Medikamentengruppen: Steroide, Salazosulfapyridin und das immunsuppressive Azathioprin. de Dombal (9) und andere Autoren räumen dieser Form der Therapie bei länger dauernder Anwendung nur zweifelhafte Erfolgschancen ein. So zeigt ihre Anwendung bei leichten Formen der Erkrankung und vor allem bei alleinigem Dickdarmbefall zwar deutliche Besserung der Symptome in bis zu 60 % der Fälle. Sobald aber bei einem Patienten ein zusätzlicher oder ausschließlicher Dünndarmbefall vorliegt oder die Erkrankung schon im ersten Schub sehr ausgedehnt ist und schwere Symptome zeigt, fällt die längerfristige Erfolgsquote der Therapie auf 15 % und weniger (bis 0,9 %) ab (9).
Diesen Problemen gehen Cooke et.al. (6) in einer Studie an 300 Patienten nach, von denen 124 mit Steroiden behandelt wurden. Die Therapiedauer lag bei 29 % unter einem Jahr, bei 18 % zwischen einem und zwei Jahren, und 52 % erhielten die Medikamente länger als 2 Jahre. Eindeutig

war, daß die Patienten unter der Therapie eine höhere Lebensqualität hatten als die nicht mit Steroiden Behandelten.
Es zeigte sich aber auch, daß die jährliche Notwendigkeit chirurgischer Behandlung bei den "Steroidpatienten" mit 20 % im Vergleich zu den Unbehandelten mit 10 % signifikant höher lag. Damit verbunden ist aber auch das allgemeine Operationsrisiko, insbesondere die Operationsletalität in Betracht zu ziehen (siehe nächster Abschnitt). Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 3.



Die Zahl der Todesfälle lag in der Steroidgruppe signifikant höher als in der Gruppe der Unbehandelten. Die höhere Letalität der Männer unter 40 Jahren machte hauptsächlich die Todesfälle in der Steroidgruppe aus. Es ergab sich, daß in einer Gruppe von 47 Patienten, die zwischen 2 und 14 Jahren kontinuierlich mit Steroiden behandelt wurden, die Letalität der Männer signifikant über der zu erwartenden lag, während die Letalität der Frauen unter 40 Jahren sich nicht signifikant vom erwarteten Wert unterschied. Vergleichsweise lag die Letalität in der unbehandelten Gruppe bei Frauen höher. So ergibt

sich die unerwartete mögliche Schlußfolgerung, daß die Steroidtherapie bei Männern die Letalität erhöhen, bei Frauen aber senken kann.
Folgende, unter der Steroidtherapie auftretende, Komplikationen waren für die Todesfälle verantwortlich:

Maligner Hypertonus nach unterschiedlich langer ACTH-Verabreichung
Nicht zu beherrschende Darmblutungen
Blutendes Ulcus ventriculi (Tod postoperativ)
Lungenabszeß und pulmonale Pilzinfektion
Postoperative akute NNR-Insuffizienz
Exazerbation einer abgeheilten Tuberkulose mit schwerer tuberkulöser Bronchopneumonie

Möglicherweise lassen sich alle genannten Komplikationen auf eine unkritische Steroidtherapie zurückführen.

Lebenserwartung bei chirurgischer Therapie

Es stehen mehrere Methoden des operativen Eingriffes bei M. Crohn zur Verfügung, deren Anwendung sich hauptsächlich nach der Lokalisation und Ausdehnung des Krankheitsprozesses richtet:

Proktokolektomie
Ileorektale Anastomose
Hemikolektomien
Dünndarmresektionen
Bypass-Operationen

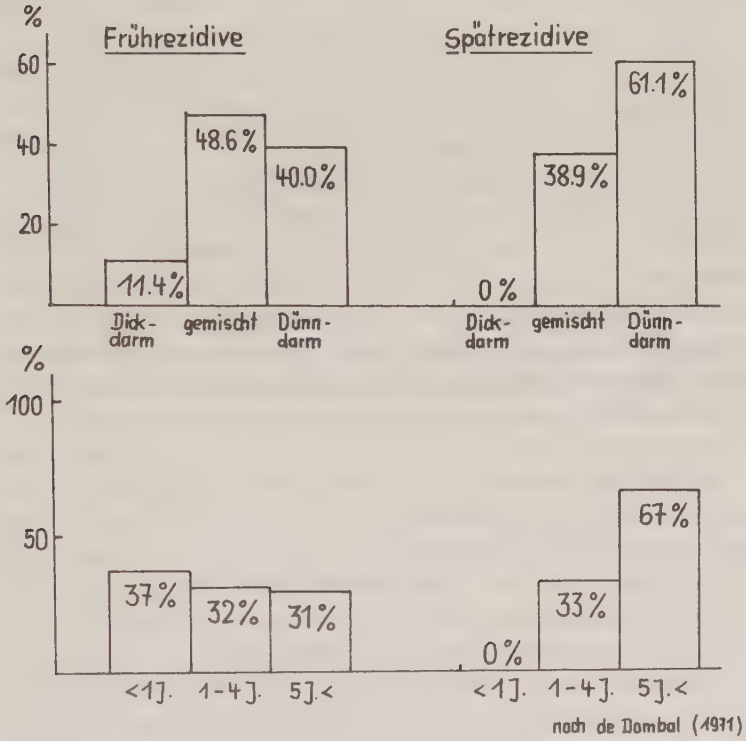
Dabei ist festzuhalten, daß sich die letztgenannte Methode nicht bewährt hat und heute nicht mehr durchgeführt wird. Brahme et.al. (4) kommen bezüglich des Zeitpunktes der Operation zu dem Ergebnis, daß ein frühes chirurgisches

Eingreifen, das heißt eine Operation noch vor dem Auftreten von Komplikationen, eine geringere postoperative Letalität und auch eine höhere Überlebensrate mit sich bringen kann. Diese grundsätzliche Angabe ist von Bedeutung im Vergleich zum Vorgehen bei Colitis ulcerosa, bei der ein möglichst spätes operatives Eingreifen angestrebt wird.

Daß es bei mehr als der Hälfte der Patienten ohnehin früh zur Notwendigkeit des operativen Eingriffes kommt, betont de Dombal (9), wenn er von 60 % der Patienten spricht, die im ersten Schub der Erkrankung operativ versorgt werden mußten. Dabei ergab sich bei 332 Patienten eine OP-Letalität von rund 5 %. Ähnliche Letalitätsraten geben andere Autoren an; so spricht Colcock (5) von 2,6 % innerhalb 30 Tagen post operationem, Fahrländer (10) nennt 3,3 %, Steinberg et.al. (22) errechnen 4 %, wobei sich dieser Prozentsatz zusammensetzt aus einer Letalität von 33 % bei wenigen Fällen von Notfalloperationen und einer Letalität von 3 % bei den weit überwiegenden elektiven Eingriffen.

Eine umfassende und differenzierte Übersicht über die Determinanten der unmittelbaren und längerfristigen Ergebnisse operativer Eingriffe geben die Arbeiten von de Dombal aus dem Jahre 1971 (7, 8). Basierend auf einem Kollektiv von 168 Patienten ergab sich eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 34,2 %, wobei Rezidive nach Notfalloperationen in bis zu 38 % der Fälle auftraten. Die Untersuchung der Altersabhängigkeit ergab, daß 52,6 % der Rezidive bei Patienten unter 20 Jahren auftraten, während sich bei den über 60-jährigen nur noch in 6,7 % solche Rückfälle einstellten. Bei Betrachtung der Zeit nach Operation, in welcher die Rezidive auftraten, zeigten sich zwei große Gruppen von Patienten: die eine, bei der innerhalb des ersten Jahres ein Rückfall auftrat, die andere, bei der dies erst 5-15 Jahre später der Fall war. Einen Vergleich

zwischen Früh- und Spätrezidiven bezüglich der Lokalisation der Erkrankung und der Dauer der Symptome vor der 1. Operation gibt Abbildung 4.



Patienten mit Frührezidiven gaben also in der Vorgeschichte einen kürzeren Symptomverlauf an. Diese Beobachtung veranlaßte de Dombal, das Vorkommen von zwei verschiedenen Verlaufsformen des M. Crohn zur Diskussion zu stellen, die sich auch in der Lebenserwartung unterscheiden (s.u.).

Die errechneten Raten der Operationsletalität lagen bei 4,1 % bei der 1. Operation, aber bereits bei 8,2 % bei einer darauffolgenden 2. Operation. Bei 295 Patienten mit insgesamt 244 Erst- und 171 Nachoperationen lag damit die auf die Operation zurückzuführende Letalität bei 5,8 %.

Beeinflußt wurde sie bei der jeweils ersten Operation entscheidend durch das Alter des Patienten. Sie lag bei 2,6 % in der Gruppe der unter 50-jährigen und bei 8,9 % in der Gruppe der über 50-jährigen.

Betrachtet man die Langzeitergebnisse nun noch einmal unter dem Aspekt des Rezidivverhaltens, so zeigt sich, daß bei den Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, die Letalität mit 13,2 % eindeutig höher lag als bei den Rezidivfreien mit 8,7 %. Bei Analyse der Quote der Rezidivpatienten zeigt sich aber, daß die Frührezidive eine eindeutig schlechtere Prognose haben (Letalität 17,1 %) als die Spätrezidive (5,5 %).

TEIL B : EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Fragestellung

Es gibt nur sehr wenige Arbeiten, die eindeutige Schlüsse über die Prognose des M. Crohn erlauben. de Dombal et. al. (9) haben Faktoren analysiert, die Einfluß auf die Kurzzeitprognose haben. Vom selben Autor (7, 8) wurden die Ergebnisse der chirurgischen Therapie und das Risiko von Crohn - Rezidiven beschrieben. Von Truelove und Pena (26) stammt die jüngste Übersicht (1976) über Verlauf und Prognose des M. Crohn. Dabei wurden 221 Patienten mit gesicherter Diagnose zwischen 5 und 15 Jahre lang beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, anhand des Krankengutes im Einzugsbereich der Uni-Kliniken Tübingen einen vorläufigen prognostischen Status dieser Patienten zu erheben. Dabei ist sicher von besonderer Bedeutung, daß die Medizinische Klinik der Uni Tübingen an einer multizentrischen Studie teilnimmt, deren Ziel es ist, in Form einer Doppelblindstudie die konservative Therapie einer Analyse bezüglich ihrer Wirksamkeit zu unterziehen. Dies hat zur Folge, daß an der Medizinischen Klinik ein Patientengut untersucht werden kann, das nach fest definierten Kriterien diagnostiziert sowie intensiv behandelt und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterzogen wird. Die Frage nach der Lebenserwartung des M. Crohn erhält vor diesem Hintergrund ihren besonderen Aspekt in der Tatsache, daß der größte Teil des hier untersuchten Kollektives mit dem Patientengut dieser Crohn-Studie identisch ist, somit also der Einfluß der konservativen Therapie einen maßgeblichen Parameter der Prognose im beobachteten Untersuchungszeitraum darstellt. Daher liegt nahe, die Frage nach der Lebenserwartung zu reduzieren auf die Untersuchung, ob und gegebenenfalls welchen Einfluß diese derzeit übliche konservative Therapie auf die Prognose hat.

Methode der Datenerhebung und -aufbereitung

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten aus folgenden klinischen Versorgungsbereichen in Tübingen untersucht:

Medizinische Klinik	n = 158	(61,7 %)
Med. Poliklinik	n = 13	(5,1 %)
Chirurgische Klinik	n = 84	(32,8 %)
Sonstige	n = 1	(0,4 %)

Von den Patienten der Medizinischen Klinik wurden all jene in die Erfassung aufgenommen, die in der Zeit vom 1.1.1972 bis zum 31.12.1978 ein- oder mehrmalig in stationärer oder ambulanter Behandlung waren. In der Med. Poliklinik fanden sich wohl auch aus archivarischen Gründen nur relativ wenige Patienten, deren Beobachtungszeiträume überdies teils recht kurz, teils unvollständig dokumentiert waren. Bei der Auswahl der chirurgischen Patienten wurde auf eine Fallzusammenstellung zurückgegriffen, die einer Arbeit von Dr. Gaebel mit chirurgischer Fragestellung zugrunde lag. Insgesamt lagen somit zu Beginn 256 Krankengeschichten vor. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines speziellen Fragebogens (siehe Anhang zu Teil B). Als Stichtag für das Ende des zu beobachtenden Behandlungszeitraumes wurde der 31.12.1978 festgesetzt. Als Beobachtungszeitraum konnte somit das Intervall zwischen dem Datum des letzten Lebenszeichens beziehungsweise der letzten Visite vor dem Stichtag definiert werden. Für das Datum der 1. Visite wurde gefordert, daß damit auch schon die endgültige Diagnosestellung verbunden war oder aber bereits eine Symptomenkonstellation bestand, die später zur endgültigen Diagnose M. Crohn führte.

Bei allen Patienten war die Diagnose in Ergänzung zum klinischen Bild durch mindestens eines der folgenden Kriterien gesichert:

Röntgen	n = 31	(12,1 %)
Endoskopie	n = 20	(7,8 %)

Histologie	n = 65	(25,5 %)
Chirurgie	n = 30	(11,8 %)
Pathologie	n = 1	(0,4 %)
Crohn-Studie	n = 100	(39,2 %)

Die Teilnahme an der Crohn-Studie bedeutete, daß in den meisten Fällen mehrere der genannten Kriterien und darüber hinaus die engmaschigen Verlaufskontrollen für die Diagnosestellung maßgeblich waren.
Ausgeschlossen blieben somit all jene Fälle, bei denen die Diagnose bis zum Stichtag lediglich vermutet wurde (n = 9, 3,2 %). Nicht weiterverfolgt wurden außerdem - wie auch in den eingangs erwähnten Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung - alle Krankengeschichten, deren Verlauf und Symptomatik eine akute Form der Ileitis, eine Yersiniose, eine Appendicitis, Diverticulitis, Colitis ulcerosa oder ein Malignom des Kolons ergaben.
In allen Fällen, in denen der Status am Stichtag nicht bekannt war, wurde der jeweilige Hausarzt des Patienten angeschrieben und gebeten, Auskunft darüber zu geben, ob der Patient noch lebte, wann er gegebenenfalls verstorben (genaues Datum) oder ob er verzogen war. Auf diese Weise konnte in über 90 % der fraglichen Fälle Klarheit über den Status des Patienten am Stichtag erzielt werden. Die verbleibenden, weiterhin unklaren Fälle, wurden nicht weiterverfolgt, auch nochmalige Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst (zuletzt bekannter Wohnsitz) keine Klärung brachte.

Für die interessierende Fragestellung war von besonderer Bedeutung der "Aktivitätsindex" der Erkrankung bei der ersten und letzten Visite (Berechnung siehe Einleitung); Angaben hierüber waren in allen Fällen, die auch in der Crohn-Studie liefen, genau dokumentiert. Bei den übrigen Patienten aus der Medizinischen Klinik konnte der Index aus den vorliegenden Krankenakten mit einiger Sicherheit kalkuliert werden. Schwieriger war dies bei den Patienten, die von der Med. Poliklinik und der Chirurgischen Klinik

betreut worden waren. Infolge teilweise unvollständiger Angaben über die in die Berechnung des Aktivitätsindex eingehenden Symptome und Beschwerden waren die Werte teilweise nur sehr grob abzuschätzen. Diese Tatsache war aber nicht dazu angetan, die Beurteilbarkeit der Zusammenhänge grundsätzlich in Frage zu stellen, da im unten darzustellenden "Logrank-Test" nur zwischen zwei Gruppen unterschieden wurde, nämlich Fälle, deren Aktivitätsindex unter 150 und solche, bei denen er über 150 lag. Eine sichere Zuordnung zu diesen beiden Gruppen war also in allen Fällen möglich.
Von ähnlicher Bedeutung war die Frage nach der Qualität der Steroidtherapie. Es wurde erfaßt, ob die Prednisolon-Medikation kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgte beziehungsweise ob sie wegen Nebenwirkungen eingestellt wurde. Ähnlich wie beim Aktivitätsindex waren die Antworten bei den Patienten der Crohn-Studie ausnahmslos zu beantworten, während vor allem bei den von der Chirurgischen Klinik versorgten Patienten oftmals keine Angaben zu eruieren waren.
Nach Übertragung der Daten auf Lochkarten wurden vom "Institut für medizinische Dokumentation" verschiedene interessierende Häufigkeiten errechnet, welche die Grundlage der nachfolgend darzustellenden Ergebnisse waren.

Logrank - Test und Analyse nach den Sterbetafeln

Beim Logrank-Test handelt es sich um einen statistischen Test zur Auswertung einer randomisierten klinischen Studie (15). 1960 erstmals von Mantel beschrieben gibt er eine Möglichkeit zur Wirkungsanalyse klinischer Behandlungsverfahren an und eröffnet so einen Einblick in die Zusammenhänge zwischen Behandlung beziehungsweise klini-

schen Parametern und der Überlebensdauer. Entsprechend eines von Peto et.al. (21) ausgearbeiteten Berechnungsbeispiels wurde für die hier zur Diskussion stehenden Fragen

1) der Einfluß der Prednisolon-Behandlung
2) der Einfluß des Aktivitätsindex

auf die Prognose des M. Crohn analysiert. Es werden in beiden Fällen zwei Gruppen miteinander verglichen, im 1. Fall Patienten mit Prednisolontherapie und solche ohne, im 2. Fall Patienten mit einem Aktivitätsindex kleiner 150 und Patienten mit einem solchen größer 150. Beim X^2-Test muß nun der errechnete X^2-Wert mit der X^2-Verteilung (Tabelle) bei 1 Freiheitsgrad (one degree of freedom - d.f.= 1) verglichen werden. X^2 selbst wird folgendermaßen berechnet:

$$X^2 = \frac{(O_A - E_A)^2}{E_A} - \frac{(O_B - E_B)^2}{E_B}$$

Die Indices A und B beziehen sich jeweils auf die oben definierten 2 Gruppen. Dabei gilt:

O_A = tatsächliche Zahl der Todesfälle in Gruppe A

O_B = tatsächliche Zahl der Todesfälle in Gruppe B

E_A = Höhe des Risikos zu sterben in Gruppe A

E_B = Höhe des Risikos zu sterben in Gruppe B

Als Signifikanzschwelle wird festgesetzt: P kleiner 0,1. Damit sind alle Definitionen gegeben, die eine Aussage darüber ermöglichen, ob

1) die Behandlung mit Steroiden und
2) der Aktivitätsindex einen signifikaten Einfluß auf die Überlebensdauer haben.

Die Analyse nach den Sterbetafeln (23) ermöglicht eine Aussage darüber, wie sich die Zahl der Überlebenden des zu untersuchenden Kollektives von der Zahl der Überlebenden der Durchschnittsbevölkerung unterscheidet. Dazu werden die

wie folgt definierten Summen gebildet:

P_i = erwartete Anzahl der Überlebenden

Q_i = erwartete Anzahl der Sterbenden

P_iQ_i = Varianz

Das Ergebnis gibt lediglich an, ob die Lebenserwartung signifikant kürzer oder länger ist als diejenige der Durchschnittsbevölkerung.
In einem weiteren Rechengang läßt sich dann mittels Logarithmierung angeben, um welchen Faktor die Sterberate der untersuchten Patientengruppe über oder unter der in der Durchschnittsbevölkerung festgestellten Sterberate liegt.

Ergebnisse

Wie die meisten Arbeiten zu diesem Thema ist auch die vorliegende Untersuchung retrospektiv. Die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten wurden erwähnt (siehe Teil A). Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, daß bei nahezu 40 % der analysierten Verläufe dank der sehr exakten und engmaschig erstellten Crohn-Studienprotokolle diagnostische Unsicherheiten nahezu vollständig ausgeschlossen waren. Aber auch bei den verbleibenden 60 % war die Diagnose zu irgendeinem Zeitpunkt entsprechend der in Teil A angegebenen strengen Kriterien mit einem hohen Grad an Sicherheit gestellt worden.

Patientenzahl

Insgesamt wurden 256 Krankheitsverläufe analysiert. Dabei waren 12 Todesfälle (4,7 %) zu verzeichnen.

Zusammenstellung der Todesfälle

Name	Geschl.	lfd. Nr.	Geb. Dat.	Dat. d. Todes	Todesursache
K.H.	♀	38	13.8.03	17.11.77	Terminale Kachexie
L.B.	♀	62	26.8.37	15.2.78	Akutes Nierenversagen nach Anus praeter - Anlage
G.B.	♂	134	17.4.09	17.10.75	Terminale Kachexie
P.S.	♂	148	31.5.39	29.1.77	Coli - Sepsis nach Abszeß-eröffnung, zentrale Embolie
K.H.	♂	169	29.6.42	10.4.77	Perforierte Littre'sche Hernie, Peritonitis
A.V.	♀	170	26.1.22	9.77	postoperativ, Umstände unbekannt
E.G.	♂	171	27.3.32	15.3.77	nach Fistel-OP terminales Stadium
E.S.	♀	196	2.5.44	1.7.69	nach Hemikolektomie
L.W.	♂	209	4.8.11	18.6.72	nach Hemikolektomie, Urämie, eitrige Peritonitis
F.B.	♂	211	5.8.16	28.1.68	Terminale Kachexie
H.W.	♀	222	10.5.05	2.12.75	nach Ileocoekalresektion, Kachexie, Herzversagen
J.W.	♂	251	27.2.35	16.4.67	Terminale Kachexie

In 36 Fällen fehlten die Angaben zum Aktivitätsindex sowie Anhaltspunkte, aus denen der Index annähernd hätte ermittelt werden können. Bei 9 weiteren Krankenunterlagen fehlten Angaben über die Qualität der Steroidbehandlung. Mit diesen 45 Fällen, die aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen wurden, schieden auch 5 Verläufe mit letalem

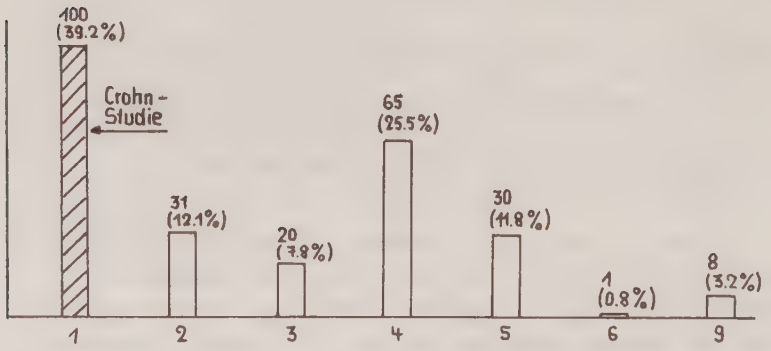
Ausgang aus. Ebenso sind in diesen 45 Fällen jene enthalten, bei denen der Status am Stichtag unbekannt war und auch nicht mehr ermittelt werden konnte. Es verblieben also schließlich 211 Krankheitsverläufe zur weiteren Analyse, davon 7 Todesfälle (3,3 %).

Sicherung der Diagnose

Von den ursprünglichen 256 wurden erstmals eingewiesen in die

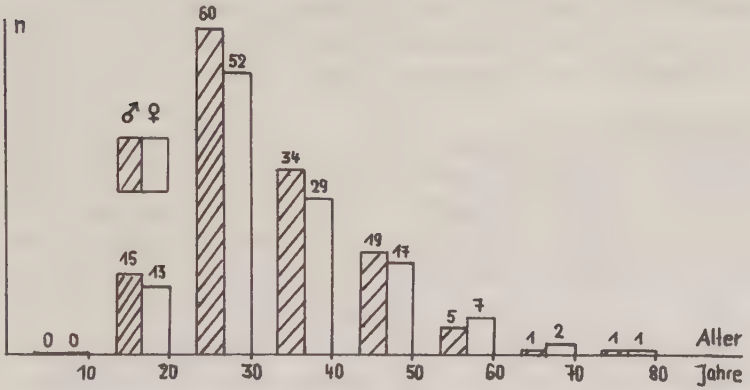
- Chirurgische Klinik n = 84 (32,8 %)
- Med. Klinik n = 158 (61,7 %)
- Med. Poliklinik n = 13 (5,1 %)
- Sonstige n = 1 (0,4 %)

Dabei erfolgte die Sicherung der Diagnose durch - Crohn - Studie (1) - Röntgen (2) - Endoskopie (3) - Histologie (4) - Chirurgie (5) - Pathologie (6) - vermutet (9).
Die Häufigkeit der einzelnen Gruppen zeigt Abbildung 5.



Alter der Patienten

Von allen 256 Patienten wurde das Alter zum Zeitpunkt der 1. Visite errechnet, also das Alter, in dem infolge von Symptomen der Grundkrankheit erstmals eine ambulante oder stationäre Vorstellung in den genannten Kliniken stattfand. In den jeweiligen Altersgruppen wurde außerdem zwischen männlichen und weiblichen Patienten differenziert. Die Ergebnisse zeigt Abbilung 6.
Abbildung 6.



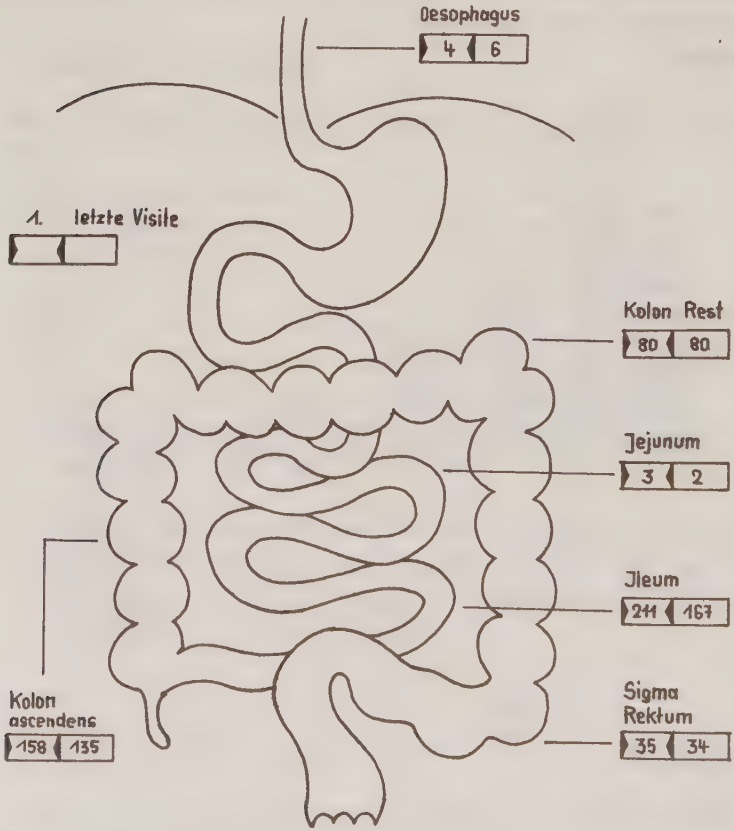
Ähnlich wie in anderen Untersuchungen zeigt sich auch hier, daß der Krankheitsbeginn im 3. Lebensjahrzehnt einen Häufigkeitsgipfel hat.

Lokalisation

Die folgende Abbildung gibt die Häufigkeiten des Befalls der einzelnen Abschnitte im Gastrointestinaltrakt wieder. Es bestätigt sich auch hier die Erfahrung, daß grundsätzlich der gesamte Verdauungstrakt vom Oesophagus bis zum

Rektum im Sinne des M. Crohn entzündlich reagieren kann. Insbesondere zeigt sich, daß die ursprüngliche Beschreibung des M. Crohn als "Ileitis terminalis" nicht umfassend genug ist, da das gesamte Kolon in nahezu gleicher Häufigkeit wie das Ileum betroffen war.

Abbildung 7



Zusammengefaßt ergibt sich eine Beteiligung des

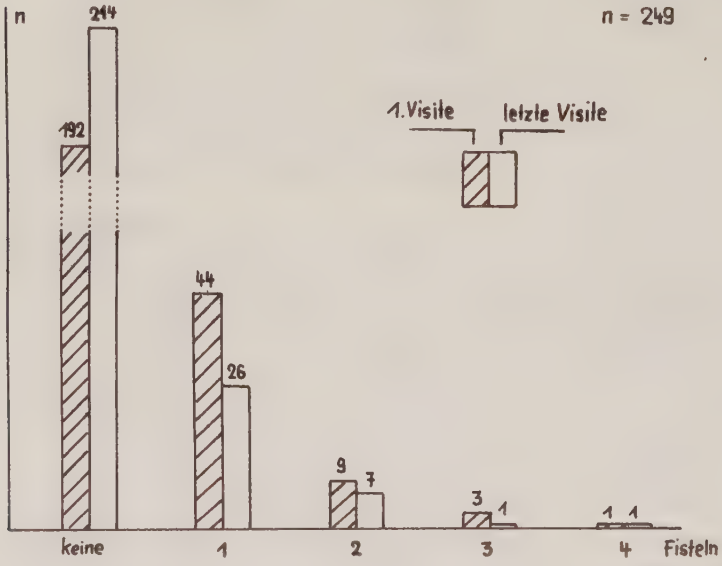
- Oesophagus	in 1,5 %
- Jejunum	in 1,2 %
- Ileum	in 82,4 %
- Kolon gesamt	in 84,0 %
- Rektum	in 13,6 %

Der unerwartet hohe Prozentsatz des Kolonbefalls entspricht der in Teil A erwähnten Beobachtung von Miller et.al. (18), die zwischen 1958 und 1972 einen 4,9-fachen Anstieg des kombinierten Befalls von Dünn- und Dickdarm und sogar einen 7,6-fachen Anstieg bei isoliertem Kolonbefall registierten. Diese Tendenz hat sich offensichtlich fortgesetzt.
Zum Zeitpunkt der letzten Visite, also nach individueller Therapie, zeigt sich ein merklicher Rückgang der Befallshäufigkeit im Bereich des Ileum und des Kolon ascendens, während die proximalen Darmabschnitte sowie Restkolon und Rektum keine grundlegende Befundänderung erkennen lassen. Da beim M. Crohn bisher keine kausale Therapie bekannt ist, ist eine Erklärung dieses Phänomens möglicherweise die, daß durch die antiphlogistische Therapie mit Steroiden die entzündlich-ödematöse Schleimhautschwellung zum Teil rückläufig ist, was in der indirekten Untersuchungsmethode durch Röntgenkontrastdarstellung im einen oder anderen Fall eine "Heilung" vorgetäuscht hat.
Demgegenüber ist zum Beispiel das Rektum mittels Rektoskopie und Biopsie einer direkten Untersuchung leicht zugänglich, so daß eindeutiger als nur durch die indirekte Röntgenuntersuchung geklärt werden kann, ob der jeweilige Schleimhautbereich wirklich frei von granulomatös-entzündlichen Veränderungen ist oder ob nur eine symptomatische Therapie eine gewisse Symptomkupierung bewirkt hat.

Anzahl der Fisteln

Die zum Zeitpunkt der ersten und letzten Visite jeweils bestehende Anzahl von Fisteln geht aus der folgenden Abbildung 8 hervor.

Abbildung 8



Qualität der konservativen Behandlung

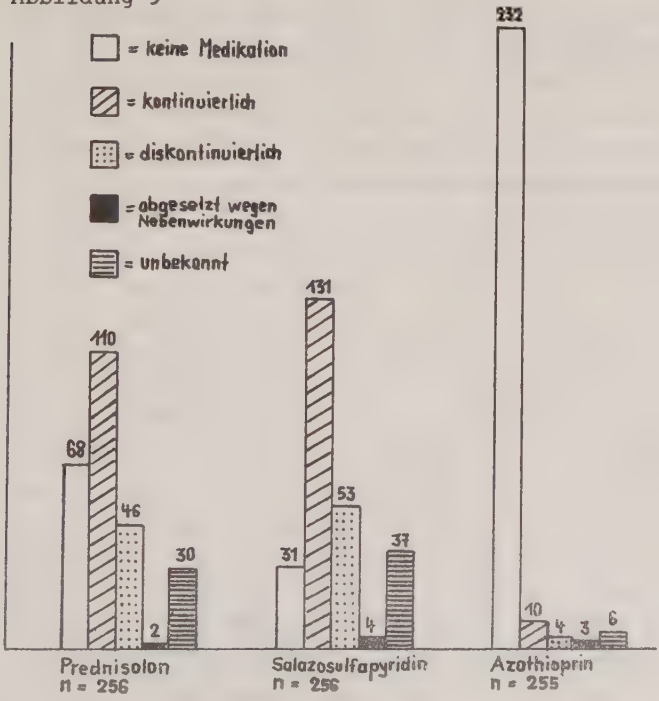
Die heute allgemein übliche Therapie umfaßt drei Wirkstoffklassen:

1) Steroide,
2) Salazosulfapyridin, wobei beide meist kombiniert verordnet werden, und
3) Azathioprin in verzweifelten Fällen.

Bei allen untersuchten Krankheitsverläufen wurde ermittelt,

ob das jeweilige Medikament gar nicht verordnet, kontinuierlich oder mit Unterbrechungen eingenommen oder wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurde. In einem Teil der Fälle ließ sich die Frage nicht oder nicht eindeutig beantworten. Läßt man diese Fälle als unbekannt außer Acht, so ergibt sich, daß fast 50 % der Patienten kontinuierlich mit Prednisolon behandelt wurden.
Bei der Salazosulfapyridin-Behandlung lag der Prozentsatz sogar bei 60 %, während nur 4 % der Patienten kontinuierlich mit Azathioprin behandelt wurden. Die Zurückhaltung gegenüber dem Azathioprin ist in seinen gravierenden Nebenwirkungen begründet. Genaue Angaben zur Qualität der Behandlung gehen aus der Abbildung 9 hervor.

Abbildung 9



Aktivitätsindex

Die Berechnung des Aktivitätsindex bei M. Crohn wurde in der Einleitung dargestellt.
Da zwischen den meisten der in den Index eingehenden Punkten und dem spezifisch-entzündlichen Grundcharakter des M. Crohn ein direkter Kausalzusammenhang besteht und andererseits die Therapie nur symptomatisch, also im wesentlichen antiphlogistisch sein kann, liegt auf der Hand, daß mit der konservativen Behandlung im Grunde nur Symptomkosmetik betrieben wird. Dies ist freilich umso mehr gerechtfertigt, als es infolge des Fehlens kausaler Therapieprinzipien für den einzelnen Menschen von großer Bedeutung ist, ob er von dauernden starken Bauchschmerzen gequält und der Notwendigkeit überhäufiger Stuhlentleerungen belästigt wird oder nicht. Diese Symptomkosmetik schlägt sich also direkt im Aktivitätsindex nieder. Die bei den 223 Patienten mit bekanntem Index ermittelten Werte wurden in Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe Werte von 0 - 50, die zweite von 50 - 100 usw. umfaßte. Die Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen zeigt Abbildung 10 a und 10 b.

Abbildung 10 a

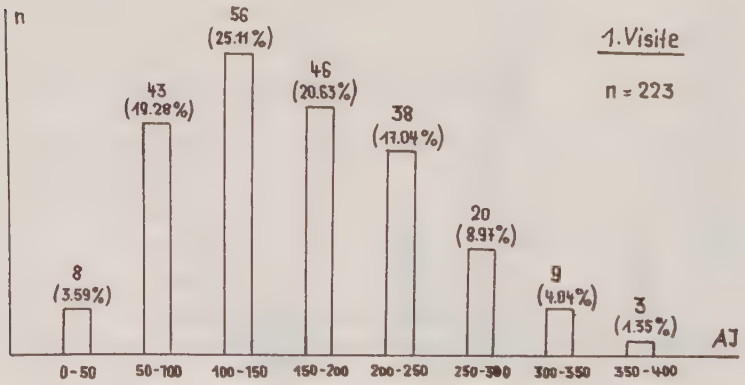


Abbildung 10 b

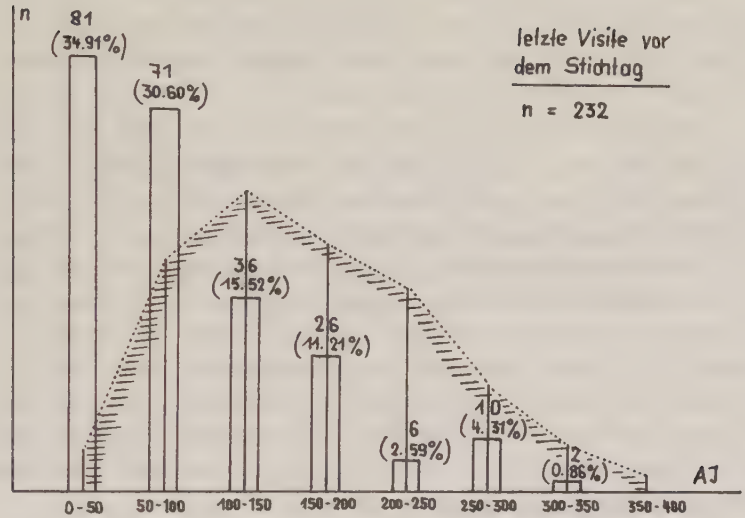


Abbildung 10 a zeigt die Verteilung zum Zeitpunkt der ersten Visite, wobei ein Häufigkeitsgipfel im Bereich von 100-150 liegt. Immerhin ungefähr 5,5 % der Patienten weisen dabei einen Aktivitätsindex von 300 und mehr auf. Der Abfall vom Häufigkeitsgipfel zu den Häufigkeiten in Gruppen mit höherem Index ist annäherungsweise linear.
Abbildung 10 b zeigt das Verhalten zum Zeitpunkt der letzten Visite. Hier zeigten die meisten Patienten Werte zwischen 0 - 50. Mehr als 65 % der Patienten lagen außerdem unterhalb der Grenze von 100 Punkten, nur noch weniger als 1 % der Fälle lagen über 300. Es ergibt sich ein angedeutet exponentieller Häufigkeitsabfall. Dabei haben also Patienten mit anfänglich sehr hohem Aktivitätsindex einen relativ geringeren Therapieerfolg zu erwarten im Gegensatz zu denen mit primär niedrigen Werten. Der schraffierte Bereich zeigt zum Vergleich noch einmal das Verhalten bei der 1. Visite.

Logrank - Test

Es wurden zwei X^2-Tests durchgeführt mit jeweils einem Freiheitsgrad und einer Signifikanzschwelle von P kleiner O,1.
Der erste Test galt der Frage, ob die konservative Therapie einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. Mit einem Wert von O,3O6 lag das Ergebnis weit unter der oben definierten Signifikanzschwelle, das heißt die Behandlung mit Prednisolon hatte in der vorliegenden Analyse keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose.
Der zweite Teil stellte die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Aktivitätsindex und Lebenserwartung. Dabei war $X^2 = 3,54$, im Vergleich mit der X^2 - Verteilung in der Tabelle zeigte sich die Beziehung: O,O5 kleiner P kleiner O,1. Mit steigendem Aktivitätsindex wird also die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant niedriger.
Diese genannten Ergebnisse müßen allerdings insofern relativiert werden, als unter den in die Rechnung eingehenden 211 Krankheitsverläufen nur 7 Todesfälle (3,3 %) zu verzeichnen waren. Es stellt sich somit die Frage, ob unter diesen Umständen überhaupt eine repräsentative statistische Aussage möglich ist.

Analyse nach den Sterbetafeln

Entsprechend der in Teil B angegebenen Methode ergab sich folgendes:

$$S = 239, \quad \sum P_i = 247,72, \quad \sum P_i Q_i = 2,1453$$

$$\frac{S - \sum P_i}{\sqrt{\sum P_i Q_i}} = -5.95$$

Unter der Voraussetzung, daß bei einer Signifikanzschwelle von 5 % der kritische Signifikanz-Grenzwert bei 1,96 für längere und bei - 1,96 für kürzere Überlebenswahrscheinlichkeit des untersuchten Kollektives liegt, ergibt sich bei dem Ergebnis von - 5,95 eine signifikant kürzere Lebenserwartung der Crohn-Patienten.

Unter Zugrundelegung dieses Ergebnisses läßt sich schließlich errechnen, daß die Sterberate der Patienten um den Faktor 3,76 erhöht ist. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit den Beobachtungen von Storgaard et.al. (24) überein, die eine 3- bis 5-fach erhöhte Sterberate finden.

Entwurf des Erhebungsbogens

Name und Anschrift des Patienten
Name und Anschrift des Hausarztes

Patienten - Nr. ☐☐☐
Nr. der Crohn - Studie

Geburtsdatum ☐☐☐☐☐☐

Datum der 1. Visite
Datum der letzten Visite vor dem Stichtag
Datum des letzten Lebenszeichens
Status am Stichtag : 1 = lebt , 2 = tot , 3 = unbekannt
falls gestorben Datum des Todes
Todesursache : .....
Datum der Diagnosestellung
Datum der 1. Symptome (Monat / Jahr)

Sicherung der Diagnose : 1 = Crohn-Studie , 2 = Röntgen , 3 = Endoskopie
4 = Histologie , 5 = Chirurgie , 6 = Pathologie , 9 = vermutet
Erstzuweisung in : 1 = Chir. , 2 = Med. , 3 = Polikl. , 4 = Sonst.
Weiterbetreuung : 1 = Chir. , 2 = Med. , 3 = Polikl. , 4 = HA , 9 = unbek.

	1. Visite	letzte Visite
Aktivitätsindex		
Anzahl der Fisteln		

Med. Therapie	vor 1. Visite	danach bis Stichtag	Qualität
Prednisolon (g)			
SASP (10 g)			
Azathioprin (g)			

(Qualität : 0 = nein , 1 = kontin. , 2 = diskont. , 3 = abgesetzt , 9 = unbek.)

Lokalisation	1. Visite	letzte Visite
Oesoph.-Magen-Duodenum		
Jejunum		
Ileum		
Colon ascend.		
Übriges Colon		
Rektum		

(0 = frei , 1 = gesichert , 2 = wahrscheinl. , 9 = unbek.)

OP	Datum	Indikation	Qualität	Verfahren

(Indik : 1 = Ileus , 2 = Perfor. , 3 = tox. Megakolon , 4 = Blutung , 5 = Sepsis ,
6 = elektiv , 7 = andere , 9 = unbek.
Qualität : 1 = kurativ , 0 = palliativ
Verfahren : 1 = Magen / Duod. , 2 = Dünnd.-Resekt. , 3 = Dickd.-Resekt. , 4 = Dünn- u. Dickd.-Resekt. ,
5 = Anus praeter (Anlage) , 6 = A. p. (Rück.) , 7 = Fistel-Op , 8 = Abszeßeröffnung)

TEIL C : DISKUSSION

Fragestellung und Vorgehen in der vorliegenden Arbeit orientieren sich in etwa an der Studie von S.C.Truelove und A.S.Pena (26), die in den Jahren 1938-70 in Oxford 221 Patienten mit gesicherter Diagnose "M. Crohn" behandelten und Krankheitsverlauf und Prognose analysierten.

Die vorliegende Arbeit, die von 256 Patienten mit gesicherter Diagnose ausgeht, wäre also in diesem Punkt größenordnungsmäßig mit der oben erwähnten Studie durchaus vergleichbar. Der entscheidende Unterschied besteht in der Beobachtungsdauer der Patienten. Dabei soll als Beobachtungsdauer der Zeitraum verstanden werden, in dem der Patient mit gesicherter Diagnose in regelmäßiger klinischer Kontrolle gestanden hat. Während Truelove und Pena kontrollierte Verläufe über 15 Jahre zur Grundlage ihrer Analyse machen können, liegt die Beobachtungszeit eines Großteils der hier untersuchten Verläufe im Bereich von 2-5 Jahren; nur ein relativ kleiner Teil erreicht Beobachtungszeiträume von 10-15 Jahren, wobei es sich hier vor allem um Patienten handelt, die in der Chirurgischen Klinik behandelt worden waren und deren Verlaufsdokumentation zum großen Teil ungenügend ist.
Es ist also hier noch nicht möglich, aussagekräftige Absterbekurven von Crohn-Patienten zu erstellen und diese mit entsprechenden Kurven der Normalbevölkerung zu vergleichen, wie dies in der oben erwähnten Arbeit unternommen wurde. Zu diesem Zweck müßten die exakt dokumentierenden Crohn-Studienprotokolle noch mindestens 5 Jahre weiterverfolgt werden können.
Eine weitere Schwierigkeit der vorliegenden Arbeit liegt darin, daß auf die beobachteten 256 Fälle nur eine relativ geringe Zahl von Todesfällen (n = 12) kommt. Die Letalität liegt also mit 4,7 % an der unteren Grenze der

von A.I.Mendeloff (17) angegebenen Werte (4-10 %). Daraus ergibt sich, daß eine weitere Unterteilung der kleinen Zahl von Todesfällen in Untergruppen nicht mehr sinnvoll ist, beziehungsweise keine statistisch relevanten Ergebnisse liefern kann. Es wurde daher darauf verzichtet, den Einfluß von zum Beispiel dem Alter des Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung oder der Lokalisation des Krankheitsprozesses auf die Letalität zu untersuchen.

In der Literatur (28, 10, 20, 1) wird eine bis zu 20-fach höhere Häufigkeit der Karzinomentstehung bei M. Crohn mit Dickdarmbefall beschrieben. Die von Greenstein (13) dafür als conditio sine qua non geforderte lange Krankheitsdauer beziehungsweise das Fehlen dieser Voraussetzung für den größten Teil der hier untersuchten Patientenverläufe erklärt, warum bei den vorliegenden Fällen kein Karzinom des Gastrointestinaltraktes gesichert oder gar in Zusammenhang mit M. Crohn gebracht werden konnte.
Das Ergebnis, daß die konservative Therapie mit Steroiden keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose hat, deckt sich mit den Erfahrungen von de Dombal (9) und anderen Autoren, die dieser Therapieform nur sehr zweifelhafte Erfolgschancen einräumen. Zur Enttäuschung über den fehlenden prognoseverbessernden Effekt kommt außerdem das Ergebnis von Cooke et. al. (6), wo bei Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit notwendig werdender Operationen und aller damit verbundenen Risiken festgestellt wurde. Daß dieser Sachverhalt einen negativen Einfluß auf die Lebenserwartung hat, kann durch das vorliegende Ergebnis weder bestätigt noch widerlegt werden. Immerhin wäre denkbar, daß der fehlende Einfluß der Steroidtherapie auf die Lebenserwartung sich aus einer im Einzelfall prognoseverbessernden und einer durch erhöhte Komplikationsrisiken prognoseverschlechternden Komponente zusammensetzt. Das Ergebnis wäre

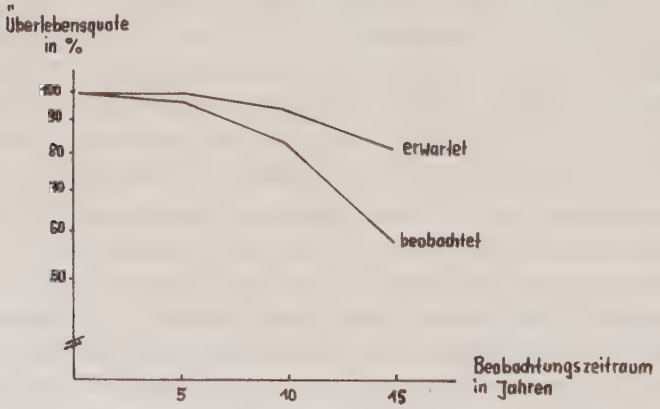
dann Beweis dafür, daß die pauschale Anwendung statistischer Ergebnisse dem speziellen Einzelfall nicht gerecht wird, und vielmehr eine wohlüberlegte, kritische Indikationsstellung für die Steroidtherapie notwendig ist.

Damit verbunden ist ein weiterer wichtiger Aspekt: was der Statistiker unter Lebenserwartung versteht, wird in vielen Fällen nicht gleichbedeutend sein mit dem, was der einzelne Patient mit Lebenserwartung meint. So wird "Lebenserwartung" wohl von vielen Patienten über den quantitativen Aspekt hinaus (wie lange lebe ich mit meiner Krankheit) um den qualitativen Aspekt erweitert (wie lebe ich mit meiner Krankheit). Ein wichtiger Gesichtspunkt dieses "wie" ist die Lebensqualität, wie sie der Patient in Kenntnis seiner Krankheit und Erfahrung ihrer Symptome subjektiv einschätzt. Als Korrelat kann mit Einschränkungen der Aktivitätsindex gelten. Wenn also, wie oben gesagt, die Steroidtherapie eine Symptomkosmetik bewerkstelligt und damit auch spürbaren Einfluß auf den Aktivitätsgrad der Erkrankung hat, ist damit nicht nur ein abstraktes Konglomerat wissenschaftlicher Fakten, sondern auch ein Gesichtspunkt menschlichen ärztlichen Handelns angesprochen, der auf die subjektive Lebensproblematik des Kranken abzielt, also auch auf die Frage: was für ein Leben habe ich zu erwarten? Dieser Gesichtspunkt verdient auch insofern Beachtung, als der "Medizinbetrieb" heute vielerorts sehr stark an seinen "quantitativen" Möglichkeiten und Erfolgen gemessen wird.

Der von de Dombal et. al. (9) praktizierten Einteilung der Schwere des Krankheitsbildes in "milde", "mäßige" und "schwere" Fälle entspricht heute der Aktivitätsindex. Das Ergebnis einer signifikaten negativen Korrelation zwischen steigendem Aktivitätsindex und abnehmender Überlebenswahrscheinlichkeit bestätigt dabei de Dombals Feststellung, daß mit zunehmender Schwere des Verlaufes (in seinem Fall nur auf den ersten Krankheitsschub bezogen) die Letalität deutlich zunimmt.

Ergänzt werden diese Aussagen durch die Untersuchungen von Truelove und Pena (26), wonach die Grunderkrankung mit zunehmender Dauer "gefährlicher" wird, das heißt die Absterbekurve des Crohn-Kollektives divergiert mit zunehmender Laufzeit der Krankheit immer weiter von der Kurve der Normalbevölkerung. Es bliebe zu prüfen, ob der Rückschluß auf einen mit der Dauer der Krankheit signifikant zunehmenden Aktivitätsindex möglich ist. Um mit Trueloves Studie vergleichbar zu werden, erfordert diese Prüfung aber, wie schon oben erwähnt, eine längere, genau dokumentierte Verlaufskontrolle der Crohn-Patienten.
Die signifikant geringere Lebenserwartung der in dieser Arbeit untersuchten Crohn-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung steht in Einklang mit Trueloves Ergebnis, das eindrücklich in Form der Überlebenskurven dargestellt wurde und zur Veranschaulichung der längerfristigen Prognose des M. Crohn abschließend wiedergegeben werden soll. (Abbildung 11).

Abbildung 11 (nach Truelove, 1976)



Die in der Serie der Crohn-Patienten am Radcliffe Infirmary beobachtete Überlebenskurve verglichen mit der erwarteten Überlebenskurve der Normalbevölkerung.

ZUSAMMENFASSUNG

- Es wurden 256 Krankheitsverläufe von Patienten untersucht, die in der Zeit von 1972-1978 in den Tübinger Unikliniken in stationärer oder ambulanter Behandlung waren und bei denen die Diagnose M. Crohn zweifelsfrei gestellt wurde.
- Es ergab sich eine Gesamtletalität von 4,7 %.
- Der Krankheitsbeginn hatte im dritten Lebensjahrzehnt einen Häufigkeitsgipfel.
- In etwa gleicher Häufigkeit waren Ileum (82,4 %) und Kolon (84,0 %) befallen, gefolgt von Rektum (13,6 %) sowie Oesophagus und Jejunum (1,5 % beziehungsweise 1,2 %).
- Die individuelle konservative Therapie zeigte ein relativ gutes Ansprechen im Bereich Ileum/Kolon ascend. während sich die übrigen Krankheitslokalisationen therapieresistenter zeigten.
- 50 % der Patienten waren dabei mit Steroiden, 60 % mit Salazosulfapyridin und 4 % mit Azathioprin kontinuierlich behandelt worden.
- Unter dieser Therapie zeigte sich ein Abfall des Aktivitätsindex um durchschnittlich 100 Punkte zwischen erster und letzter Visite vor dem Stichtag.
- Die Prednisontherapie zeigte keinen signifikanten Einfluß auf die Prognose, wogegen
- mit steigendem Aktivitätsindex eine signifikant geringere Lebenserwartung korreliert war.
- Im Vergleich zur Normalbevölkerung Baden-Württembergs ergab sich eine signifikant geringere Lebenserwartung.
- Die Sterberate war dabei um den Faktor 3,76 erhöht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ATWELL, J.D., DUTHIE, H.L., GOLIGHER, J.C.: The outcome of Crohn's disease. Brit.J.Surg.52 966-972 (1965)

2. BERGMAN, L., KRAUSE , U.: The incidence of Crohn's disease in Central Sweden. Scand.J.Gastroent. 10, 725-729 (1975)

3. BEST, W.R., BECKTEL, J.M., SINGLETON, J.W., KERN, F., JR.: Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology 70, 439-444 (1976)

4. BRAHME, F., LINDSTRÖM, C., WENCKERT, A.: Crohn's disease in a defined population. Gastroenterology 69, 342-351 (1975)

5. COLCOCK, B.P.: Surgical management of enterocolitis. Surg. Clin. North Am. 51 (3), 775-781 (1971)

6. COOKE, W.T., FIELDING, J.F.: Corticosteroid or corticotrophin therapy in Crohn's disease (regional enteritis). Gut 11, 921-927 (1970)

7. de DOMBAL, F.T., BURTON, I., GOLIGHER, J.C.: Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. Gut 12, 519-527 (1971)

8. de DOMBAL, F.T., BURTON, I., GOLIGHER, J.C.: The early and late results of surgical treatment for Crohn's disease. Brit.J.Surg. 58, 805-816 (1971)

9. de DOMBAL, F.T., BURTON, I., CLAMP, S.E., GOLIGHER, J.C.: Short-term course and prognosis of Crohn's disease. Gut 15, 435-443 (1974)

10. FAHRLÄNDER, H., SHALEV, E.: Die Enterocolitis regionalis Crohn. Dtsch.med.Wschr.99, 2207-2214 (1974)

11. FARMER, R.G., HAWK, W.A., TURNBULL, R.B.,JR.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistcal study of 615 cases. Gastroenterology 68, 627-635 (1975)

12. FIELDING, J.F., COOKE, W.T.: Pregnancy and Crohn's disease. Brit.Med.J. 2, 76-77 (1970)

13. GREENSTEIN, A.J., JANOWITZ, H.D.: Cancer in Crohn's disease. Am.J.Gastroenterol. 64, 122-124 (1975)

14. HUMPHREYS, W.G.: An epidemiological survey of Crohn's disease in Northern Ireland. Proc.roy.Soc.Med. 68, 572-574 (1975)

15. JAIRUS, D.F.: A method for compairing survival of burn patients to a standard survival curve. The Journal of Trauma 18, 701-705 (1978)

16. KIM, U., AUFSES JR., A.H., KREEL, I.: Malignant tumors associated with granulomatous enterocolitis. Am.J.Gastroenterol.63, 66-70 (1975)

17. MENDELOFF, A.I.: Crohn's disease: what do recurrence rates mean? N.Engl.J.Med. 293, 718-719 (1975)

18. MILLER, D.S., KEIGHLEY, A.C., LANGMAN, M.J.S.: Changing patterns in epidemiology of Crohn's disease. Lancet 2, 691-693 (1974)

19. MYREN, J., GJONE, E., HERTZBERG, J.N., RYGVOLD, O., SEMB, L.S., FRETHEIM, B.: Epidemiology of ulcerative colitis and regional enterocolitis (Crohn's disease) in Norway. Scand.J.Gastroenterol. 6, 511-514 (1971)

20. PERRETT, A.D., TRUELOVE, S.C., MASSARELLA, G.R.: Crohn's disease and carcinoma of the colon. Brit.Med.J. 2, 466-468 (1968)

21. PETO, R., PIKE, M.C., ARMITAGE, P., BRESLOW, N.E., COX, D.R., HOWARD, S.V., MANTEL, N., PHERSON, K. Mc., PETO, J.,SMITH,P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Brit.J.Cancer 35, Sonderdruck (1977)

22. STEINBERG, D.M., ALLAN, R.N., BROOKE, B.N., COOKE, W.T., ALEXANDER-WILLIAMS,J.: Sequelae of colectomy and ileostomy: comparision between Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology 68, 33-39 (1975)

23. STEINKI, P.: Baden-Württemberg in Wort und Zahl, Herausgeber Statistisches Landesamt Baden-Württemberg, 23. Jahrgang, Allgemeine Sterbetafeln für Baden-Württemberg 1970/72, 266-277 (1975)

24. STORGAARD, L., BISCHOFF, N., HENRIKSEN, F.W., FISCHER-MAN, K., JARNUM, S.: Survival rate in Crohn's disease and ulcerative colitis. Scand.J.Gastroenterol. 14, 225-230 (1979)

25. TRESADERN, J.C., GEAR, M.W.L., NICOL, A.: An epidemiological study of regional enteritis in the Gloucester area. Brit.J.Surg. 60, 366-368 (1973)

26. TRUELOVE, S.C., PENA, A.S.: Course and prognosis of Crohn's disease. Gut 17, 192-201 (1976)

27. WATTS, J. Mc.K., HUGHES, E.S.R.: Ulcerative colitis and Crohn's disease: results after colectomy and ileorectal anastomosis. Brit.J.Surg. 64, 77-83 (1977)

28. WEEDON, D.D., SHORTER, R.G., ILSTRUP, D.M., et.al.: Crohn's disease and cancer. N.Engl.J.Med. 289, 1099-1103 (1973)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Malchow danken für die freundliche Überlassung des Themas und seine geduldige und hilfreiche Beratung.
Des weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. K. Dietz für seine tatkräftige Unterstützung in allen Fragen der Statistik und mathematischen Auswertung.
Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Datenverarbeitung für Ihre freundliche Mithilfe bedanken.

LEBENSLAUF

Am 20. Mai 1953 wurde ich, Ulf Albrecht R i k e r ,
als Sohn des Ingenieurs Rudolf Riker und seiner Ehefrau Angelika, geb. Knapp, in Ludwigsburg geboren.
Meine Kindheit verbrachte ich in Rohrbronn/Remstal und nach Übersiedelung ins Allgäu in Memmingen, wo ich auch die Grundschule besuchte.
Im Sommer 1973 legte ich am Bernhard-Strigel-Gymnasium in Memmingen das Abitur ab.
Mein Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1974 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, wo ich im Frühjahr 1976 die ärztliche Vorprüfung bestand. Den ersten Teil der ärztlichen Prüfung absolvierte ich ein Jahr später ebenfalls in München und wechselte danach an die Eberhard-Karl-Universität in Tübingen. Hier bestand ich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Herbst 1979.
Nach dem anschließenden "Praktischen Jahr" am Katharinenhospital in Stuttgart beendete ich mein Medizinstudium mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 16. Oktober 1980.